Aus dem Staatlichen Medizinaluntersuchungsamt Osnabrück
Direktor: Prof. Dr. med. J. Sander

UNTERSUCHUNGEN ZUM NACHWEIS BISHER NICHT DIAGNOSTIZIERTER FÄLLE VON PHENYLKETONURIE BEI PATIENTEN IN HEIL- UND PFLEGEANSTALTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Maria Thekla Herzgsell, geb. Sander
aus Tiegenhof, Westpreußen
1983

UNIV.
LEIDEN
KBL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547616_0012

Sofortdruck-Center Blasaditsch GmbH & Co KG · Kitzenmarkt 28 · 8900 Augsburg · Tel. (0821) 51 85 63

Aus dem Staatlichen Medizinaluntersuchungsamt Osnabrück
Direktor: Prof. Dr. med. J. Sander

UNTERSUCHUNGEN ZUM NACHWEIS BISHER NICHT DIAGNOSTIZIERTER FÄLLE VON PHENYLKETONURIE BEI PATIENTEN IN HEIL- UND PFLEGEANSTALTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Maria Thekla Herzgsell, geb. Sander
aus Tiegenhof, Westpreußen
1983

Dekan	:	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter	:	Prof. Dr. med. J. Sander
2. Berichterstatter	:	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. F. Schweinsberg
3. Berichterstatter	:	Prof. Dr. med. F. W. Schmahl

Inhalt

Einleitung und Fragestellung	1
Grundlagen	2
Methodik	11
Ergebnisse	13
Diskussion	21
Zusammenfassung	32
Literaturverzeichnis	34

Einleitung und Fragestellung

Die Beschreibung der Phenylketonurie (PKU als definiertes Krankheitsbild, das nur in wenigen Fällen nicht zu Schwachsinn führt, weckte das Interesse an vorbeugenden Maßnahmen, aber auch an der Frage, bei wievielen Insassen von Heil- und Pflegeanstalten cerebrale Störungen wohl aufgrund dieser Erkrankung zustande gekommen sind. Die Untersuchungen ergaben bei 0,1 - 2,4 % der untersuchten Anstaltspatienten die Diagnose (PKU) (11, 12, 14, 25, 30). Die Untersuchungen wurden z.T. vor oder zu Beginn allgemeiner Vorsorgeuntersuchungen zur Erkennung der PKU bei Neugeborenen in Deutschland oder im Ausland vorgenommen. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, wieviele unbekannte PKU-kranke Patienten sich jetzt noch in unserer Region in solchen Anstalten befinden. Dabei sollte einerseits vor allem ermittelt werden, ob noch nach Einführung der Vorsorgeuntersuchungen bei Neugeborenen weitere, bisher noch nicht bekannte PKU-Patienten in Heil- und Pflegeanstalten aufgenommen worden sind. Andererseits war es von Interesse, zu prüfen, ob fast 50 Jahre nach Aufklärung des Krankheitsbildes überhaupt noch undiagnostizierte Patienten in den Anstalten leben.

Grundlagen

Die Phenylketonurie, auch Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn, Oligophrenia phenylpyruvica oder Morbus Fölling genannt, ist unter den ca. 80 bekannten Aminosäure-Stoffwechselstörungen die häufigste Erkrankung. Klinische, genetische und klinisch-chemische Erkenntnisse haben eine gezielte Frühdiagnose und eine wirkungsvolle Prophylaxe der klinischen Manifestation des Defektes ermöglicht. Die Häufigkeit des Leidens zeigt bei den verschiedenen Nationen und Rassen Unterschiede (33,31). In der Bundesrepublik Deutschland tritt sie einmal unter 10.000 bis 15.000 Neugeborenen auf. Erstmals abgegrenzt von anderen Krankheitszuständen mit schwerer geistiger Retardierung wurde die PKU 1932 durch Fölling (7), einem norwegischen Arzt. Er untersuchte den Urin zweier schwachsinniger Kinder und bemerkte beim Hinzufügen von Eisenchlorid eine Grünfärbung, die nach einigen Minuten wieder verschwand. Bei einer Kontrolle von weiteren 430 Patienten in einem Heim für geistig behinderte Kinder wurde die gleiche Beobachtung bei 8 Patienten gemacht. Der für die Färbung verantwortliche Stoff erwies sich als Phenylbrenztraubensäure. 1938 stellten Fölling und Class (8) fest, daß Phenylbrenztraubensäure und Phenylalanin nicht nur im Urin, sondern auch im Blut stark vermehrt vorlagen. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte dann bis 1945 die Vererbbarkeit dieser Stoffwechselstörung erkannt (6).

In den folgenden Jahren wurde der Ursprung dieser Erkrankung durch eine Fülle von wissenschaftlichen Arbeiten auf das genaueste erforscht. Der Abbau von Phenylalanin durch Parahydroxylation zu Tyrosin wurde 1944 nachgewiesen (1). Udenfriend und Cooper (32) beschrieben 1953 das Enzymsystem, das zur Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin notwendig ist. Guthrie und Susi (10) entwickelten 1963 einen sehr einfach durchzuführenden Suchtest mit dessen Hilfe ein allgemeines Vorsorgeprogramm für alle Neugeborenen aufgebaut werden konnte. Auch in Deutschland wurde eine systematische Untersuchung aller Säuglinge kurz darauf eingeführt. Besondere Verdienste um die Einführung der Testung in Deutschland hat sich vor allem Bickel erworben, der schon 1954 den Nutzen einer phenylalaninarmen Diät für die Verhütung des phenylketonurischen Schwachsinns zeigen konnte (2).

Phenylalanin ist eine essentielle Aminosäure, die mit der Nahrung aufgenommen werden muß. Im Körper wird sie teils direkt zur Proteinsynthese verwendet, teils abgebaut. Stets bleibt jedoch ein Teil der Substanz als freie Aminosäure im Blutplasma und Gewebe nachweisbar. Der normale Blutspiegel liegt um 1 mg/100 ml.

Bei Gesunden wird der größte Teil des Phenylalanins durch das in der Leber befindliche Enzym Phenylalaninhydroxylase in Tyrosin umgewandelt. Bei PKU-Patienten

ist keine oder nur eine mangelhafte Aktivität dieser Hydroxylase vorhanden. Die enzymatische Stoffwechselblockierung liegt also zwischen Phenylalanin und Tyrosin. Die Störung führt zu einer erhöhten Konzentration von Phenylalanin im Blut und in den Geweben (20 - 100 mg/100 ml). Bei Ausfall des ob. gen. Enzyms werden sonst unbedeutende Nebenwege des Phenylalaninabbaus aktiviert. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure, Phenylmilchsäure, Phenylessigsäure sowie N-Acetylphenylalanin im Urin. Auch o-Hydroxyphenylessigsäure wird regemäßig im Urin gefunden, wenn der Phenylalanin-Spiegel über 5,6 mg/100 ml ansteigt. Typischerweise liegt die Konzentration von Phenylbrenztraubensäure im Urin dann 5mal höher als die der o-Hydroxyphenylessigsäure (15, 16). Zur Vervollständigung der Diagnose PKU sind die genannten Stoffwechselprodukte im Urin nachzuweisen.

Die Elimination des Phenylalanins über die Seitenwege kann bei PKU-Kranken den Blutspiegel dieser Aminosäure nicht normalisieren, solange diese mit der Nahrung in normalem Umfang zugeführt wird. Als Folge des erhöhten Phenylalanin-Gehaltes des Blutes ändern sich, wie bereits angedeutet, die Spiegel einer Reihe anderer Aminosäuren im Plasma. So wird sekundär der Tyrosin- und Tryptophan-Metabolismus mit beeinträchtigt. Tyrosin wird beim Gesunden u.a. zu Thyroxin, Melanin und Adrenalin bzw. Noradrenalin abgebaut.

Phenylalanin und seine Abbauprodukte hemmen die Tyrosinase. So beruht der Mangel an Melanin bei den Kranken nicht nur auf einem Mangel an Tyrosin, sondern auch auf der Blockierung der Melanin-Bildung durch Hemmung der Tyrosinase. Im Tryptophan-Stoffwechsel ist die Hydroxilierung in 5-Stellung zum Serotonin teilweise blockiert, daraus resultiert ein niedriger Serotonin-Spiegel im Blut und wahrscheinlich auch im Gehirn.

Die von Fölling zuerst beschriebene Form der Erkrankung wird als klassische PKU bezeichnet. Das klinische Leitsymptom ist der Schwachsinn. Das Fehlen des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase führt bei diesen Patienten nach Proteinzufuhr zu massiv überhöhten Phenylalanin-Konzentrationen im Blut, die nach der Geburt in Abhängigkeit von der Eiweißzufuhr auf bis zu 100 mg/100 ml und gelegentlich noch höher ansteigen können. Zu den regelmäßigen klinisch-chemischen Befunden gehört die Ausscheidung der zuvor genannten Phenylmetaboliten im Urin.

Als atypische Phenylketonurie werden Fälle bezeichnet, die sich entweder klinisch oder biochemisch von der klassischen Form unterscheiden. Sie werden im Gegensatz zur PKU als Hyperphenylalaninaemie (hier als Symptombeschreibung) bezeichnet. Untersuchungen an Nadelbiopsiematerial der Leber ließen eine Form der Hyperphenylalaninaemie erkennen, bei der die Patienten eine höhere Restaktivität der Phenyl-

alaninhydroxylase besitzen als Patienten mit klassicher PKU. Es handelt sich hier vermutlich um ein qualitativ alteriertes Enzym. Bei dieser Gruppe findet man Phenylalanin-Blutspiegel zwischen 4 und 15 mg/100 ml. Die Ausscheidung der übrigen abnormen Metaboliten der klassischen PKU im Urin ist entsprechend niedrig oder fehlt überhaupt (28).

Erhöhte Phenylalaninwerte können Ausdruck einer transitorischen Hyperphenylalaninaemiesein. Diese ist für wenige Tage bei Frühgeborenen relativ häufig nachzuweisen. Mangel des zur Hydroxilierung von Phenylalanin notwendigen Kofaktors Tetrahydropteridin sowie des Enzyms Dihydropteridinreduktase wird als Ursachedafür angesehen. In den meisten Fällen findet sich zugleich eine Hypertyrosinaemie. In seltenen Fällen hält eine transitorische Hyperphenylalaninaemie für mehrere Monate an, so daß die Bezeichnung transitorische Hyperphenylalainaemie von langer Dauer gerechtfertigt ist (4, 20).

Eine weitere Form wurde von Milstien und Mitarbeitern (13) erkannt. Hier fehlt nicht das Enzym Phenylalaninhydroxlase, sondern die Dihydropteridinreduktase. Daraus resultiert nicht nur ein Defekt bei der Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin, sondern es treten auch Störungen bei der Biosynthese der Neurotransmitter Dopamin, Norepinephrin und Serotonin auf. Die Unterscheidung der verschiedenen Formen der Hyperphenylalaninaemie ist wichtig, da nicht in allen Fällen eine Therapie mit phenylalaninarmer Diät allein zum Ziel führen kann.

Aufgrund der beschriebenen biochemischen Gegebenheiten können Diagnose und Verlaufsbeobachtung der PKU mit mehreren Methoden erfolgen. Für die Untersuchung großer Probandenzahlen hat sich vor allem der erwähnte, von Guthrie und Susi beschriebene bakteriologische Test bewährt. Mit seiner Hilfe wird eine erhöhte Konzentration von Phenylalanin im Blut nachgewiesen. Der Test ist in seiner weltweit eingeführten Form mit geringem organisatorischen und labortechnischen Aufwand durchführbar. Die Blutproben werden beim fünf bis zehn Tage alten Säugling durch Fersenstich gewonnen. In den USA erfolgt die Blutentnahme aus organisatorischen Gründen oft schon am zweiten oder dritten Tag. Einige Tropfen Blut werden auf Filterpapier angetrocknet einem Labor, das meist eine größere Region versorgt, eingesandt. Im Laboratorium werden blutgetränkte Filterpapierscheibchen ausgestanzt und auf einem bakteriologischen Spezialnährboden aufgelegt. In diesem sind Sporen vom Bazillus subtilis eingegossen. Der Nährboden enthält Beta-2-Thienylalanin, das ein Auskeimen der Sporen unterbindet. Enthält ein aufgelegtes Filterpapierblättchen erhöhte Mengen Phenylalanin, das in den Nährboden diffundiert, so wird die Hemmung jedoch kompetitiv aufgehoben. Bakterienwachstum tritt dann um das Filterpapierblättchen herum auf. Der Durchmesser des so entstehenden Keimhofes erlaubt eine halbquantitative Abschätzung des Blutphenylalaningehaltes.

Die allgemeine Einführung des Tests hat sich durch den Nachweis zahlreicher Fälle von PKU äußerst segensreich ausgewirkt. Leider werden, wie die Erfahrung gezeigt hat, gelegentlich PKU-kranke Kinder nicht entdeckt. Ursache dafür kann eine ungenügende Eiweißaufnahme und ein dadurch bewirkter niedriger Phenylalanin-Blutspiegel sein, der die Blutprobe unverdächtig erscheinen läßt. Die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses ist größer, wenn die Blutentnahme vor dem fünften Lebenstag vorgenommen wird. Eine weitere Möglichkeit, falsch negative Testresultate zu erhalten, ergibt sich aus der Anwendung antibiotisch wirkender Chemotherapeutika. Der häufige Einsatz dieser Arzneistoffe bewirkt, daß 0,6 - 1 % aller Trockenblutproben auf Filterpapier Stoffe enthalten, die das Auskeimen von B. subtilis-Sporen verhüten (27).

Wurde bei den beschriebenen Vorsorgeuntersuchungen der Säuglinge ein erhöhter Phenylalaninwert festgestellt, so sind eine Reihe weiterer Untersuchungen erforderlich (29). Zur Bestätigung des Vorliegens einer PKU eignet sich u.a. die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Aminosäuren im Blut. Die Methode ist einfach, wenig zeitraubend und genau genug. Die Kinder mit Phenylketonurie scheiden übermäßig viel Phenylalanin aus. In der zweidimen-

sionalen Dünnschichtchromatographie des Urins erscheint Phenylalanin an exponierter Stelle und ist leicht zu identifizieren. Zweifelhaft positive Ergebnisse werden durch diese Methode sofort bestätigt oder negiert. Unter den zahlreichen weiteren Möglichkeiten zur Untersuchung hat sich die gaschromatographische Bestimmung der Phenylalaninmetabolitden im Urin bewährt. In der Klinik hat die säulenchromatographische Analyse der Serumaminosäuren eine besondere praktische Bedeutung erlangt. Die Diagnostik kann durch die Bestimmung der Phenylalaninhydroxylaseaktivität im Leberpunktat sowie die Bestimmung der Dihydropteridinreduktaseaktivität in Fibroblastenkulturen ergänzt werden (23).

Eine relativ einfache Differentaildiagnose zwischen klassischer Phenylketonurie und anderen Formen der Hyperphenylalaninaemie ist mit Hilfe von l-Phenylalanin- oder Milchfütterung der Patienten möglich. Der Abbau des Phenylalanins zeigt einen typischen Kurvenverlauf, der zur Differenzierung herangezogen werden kann(3).

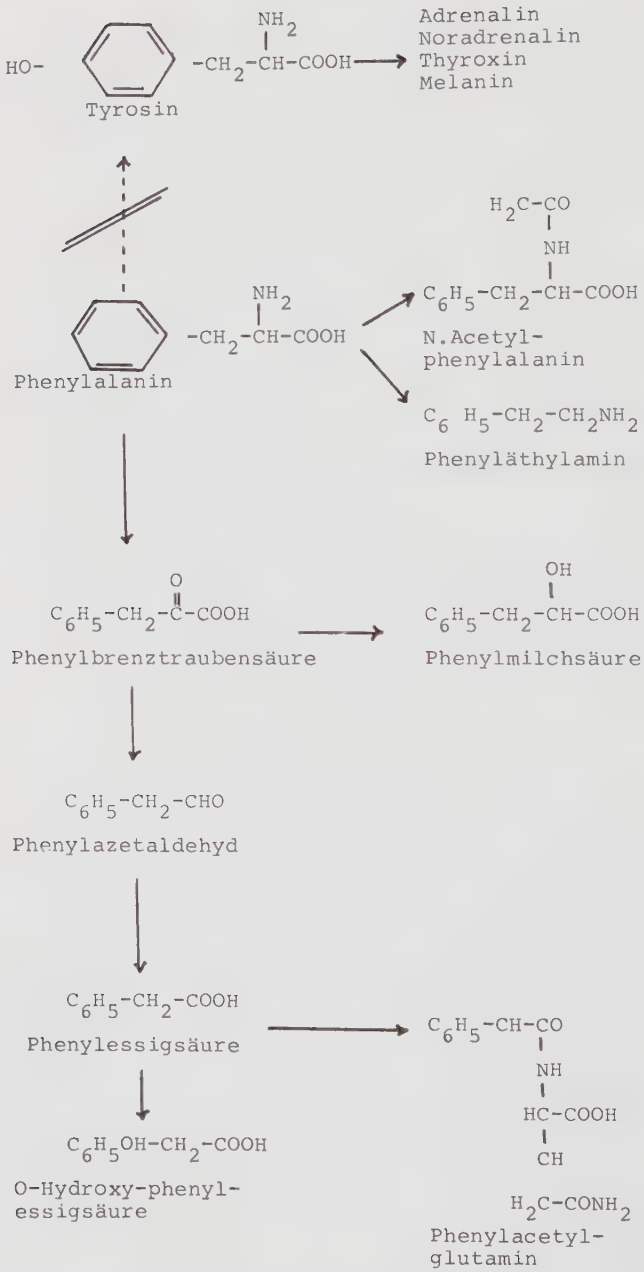
HO-
NH2
-CH2-CH-COOH
Tyrosin
Adrenalin
Noradrenalin
Thyroxin
Melanin
Phenylalanin
NH2
-CH2-CH-COOH
H2C-CO
NH
C6H5-CH2-CH-COOH
N.Acetyl-
phenylalanin
C6 H5-CH2-CH2NH2
Phenyläthylamin
O
C6H5-CH2-C-COOH
Phenylbrenztraubensäure
OH
C6H5-CH2-CH-COOH
Phenylmilchsäure
C6H5-CH2-CHO
Phenylazetaldehyd
C6H5-CH2-COOH
Phenylessigsäure
C6H5OH-CH2-COOH
O-Hydroxy-phenyl-
essigsäure
C6H5-CH-CO
NH
HC-COOH
CH
H2C-CONH2
Phenylacetyl-
glutamin

Abb. 1

Methodik

An den Untersuchungen, die im Regierungsbezirk Augsburg durchgeführt wurden, beteiligten sich die Stiftung "Pflegeanstalt Schweinspoint" (249 Plätze) und die Ursberger Einrichtungen für mehrfach Behinderte (ca. 1400 Plätze). In die Untersuchungen wurden Anstaltsinsassen einbezogen, deren Hauptdiagnose lautete: angeborener Schwachsinn, Debilität, Imbezillität, Idiotie, Lernbehinderung unbekannter Ursache, Mikrocephalus und Schwachsinn. Drei bereits bekannte PKU-Patienten wurden ebenfalls getestet. Nicht einbezogen wurden Patienten mit den Diagnosen Mongolismus, Epilepsie bekannter Genese und nachgewiesenes Geburtstrauma.

Zum Nachweis evtl. erhöhter Phenylalaninkonzentrationen wurde aus der Fingerbeere der Patienten Kapillarblut entnommen und auf Filterpapierkarten aufgetropft. Die Bestimmung des Phenylalaninspiegels geschah mit Hilfe des schon kurz charakterisierten Guthrie-Tests. Bevor der auf ein Filterpapier aufgebrachte Bluttropfen ausgestanzt und auf den Nährboden gelegt werden konnte, war die Probe zur Proteinfällung zu autoklavieren. Die Nähragarplatte wurde 18 bis 24 Stunden bei 37^{o} bebrütet. Erhöhte Phenylalaninkonzentrationen in der

Blutprobe und in den Kontrollen ließen sich als weiße Trübungszonen im Agar erkennen, die durch Wachstum der Bazillen zustande kamen. Eine Weiterbebrütung der Platten von weiteren 24 Stunden bewirkte ein schwaches Auskeimen aller im Nährboden vorhandenen Sporen. Enthielt eine Probe ein Antibiotikum oder einen anderen antibakteriell wirkenden Stoff, so kam es zu einer kreisförmigen Wachstumshemmung um das Filterpapierblättchen herum. Von den entsprechenden Patienten wurde dann eine weitere Blutprobe untersucht, um durch Hemmstoffe verursachte falsch negative Resultate sicher auszuschließen. Von Patienten mit erhöhten Phenylalaninwerten wurde Venenblut für eine säulenchromatographische Untersuchung auf freie Aminosäuren, besonders Phenylalanin und Tyrosin, entnommen. Desgleichen wurde eine Urinprobe für die gaschromatographische Bestimmung der Phenylalaninmetaboliten gewonnen.[x)]

X)
Für die säulenchromatographische Untersuchung des Blutes danke ich Herrn Dr. med. Bebehani, Kinderklinik der Universität Göttingen;
für die gaschromatographische Analyse des Urins danke ich Herrn Prof. Dr. med. Langenbeck, Humangenetisches Institut der Universität Göttingen.

Ergebnisse

Unter den 1344 untersuchten Patienten fanden sich zehn mit Phenylketonurie. Die übrigen 1334 Patienten zeigten im Guthrie-Test ein negatives Ergebnis. Unter den nachgewiesenen Fällen befanden sich die drei bereits vorher bekannten PKU-Kranken. Durch den Guthrie-Test wurden also noch sieben vorher unbekannte PKU-Fälle entdeckt. Das entspricht 0,52 % der kontrollierten Personen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis 4 zusammengefaßt. In fünf der sieben neu entdeckten Fälle konnte eine klassische Phenylketonurie durch säulenchromatographische Analyse des Serums und gaschromatographische Bestimmung der Urinmetaboliten bestätigtwerden. Bei einem weiteren Patienten wurde die Diagnose lediglich durch die säulenchromatographische Analyse des Serums bestätigt, auf eine Uringewinnung mußte wegen der motorischen Unruhe bei hochgradigem Schwachsinn verzichtet werden. Bei dem siebten Patienten handelte es sich um eine atypische PKU-Variante.

Die bisherige neurologisch-psychiatrische Diagnose lautete bei drei der jetzt als phenylketonurisch erkannten Patienten: Imbezillität-Idiotie, Imbezillität und Debilität. Bei vier weiteren Patienten bestand Idiotie. In einem der Fälle wurde ein Geburtstrauma angenommen, bei einem weiteren eine Asphyxie während der Geburt als Ursache des Schwachsinns vermutet. Eine Beziehung zwischen den jetzt festgestellten Phenylalanin-Spiegeln und der Schwere der cerebralen Störung konnte nicht festgestellt werden.

Die Familienanamnese war bei fünf Patienten unauffällig. In einem Fall wurde der Vater und ein Bruder als schwachsinnig angegeben und in einem weiteren Fall sind angeborener Schwachsinn, Psychopathien und Kriminalität gehäuft in der Familie vorgekommen (vergl. Tabelle 4). Bei der Durchsicht der persönlichen Anamnese fiel das Vorkommen von Lungenaffektionen in zwei Fällen und die Angabe von Rachitis in drei Fällen auf. Sprachunvermögen bestand viermal. Die Neigung zu motorischer Unruhe und Erethismus fand sich bei allen sieben Patienten.

Die in der älteren Literatur angegebene Blauäugigkeit und blonde Haarfarbe konnte in sechs Fällen nachgewiesen werden. Ein Patient war dunkelhaarig und braunäugig. Von den sieben Patienten waren vier weiblichen und drei männlichen Geschlechts. Eine Bevorzugung eines Geschlechts wurde somit nicht festgestellt. Dies entsprach der in anderen Untersuchungen ermittelten gleichmäßigen Verteilung der Erkrankung auf beide Geschlechter (21, 22).

Die Geburtsjahre der sieben neu entdeckten Phenylketonuriker lagen zwischen 1926 und 1951. Die drei bereits bekannten PKU-Patienten waren 1953, 1954 und 1957 geboren. Unter den Geburtsjahrgängen von

1926 und nach 1954 konnten keine PKU-Patienten nachgewiesen werden. Es ließen sich so unschwer drei Altersgruppen von Patienten zusammenstellen (vergl. Tabelle 5), nur in der mittleren Altersgruppe fanden sich PKU-Patienten.

Patient	Phenylalanin im Vollblut, mg/dl
1	14
2	16
3	12
4	17
5	18
6	16
7	18
8	14
9	15
10	14

Tabelle 1

Ergebnisse der Screening-Untersuchung mit Hilfe des Guthrie-Tests. Bei Patient 1 - 7 handelt es sich um neu entdeckte, bei Patient 8 - 10 um bereits bekannte Fälle von Phenylketonurie.

Pat.	Phenylalanin	Tyrosin
1	16,43 mg/dl 0,99 mmol/l	1,7 mg/dl 0,094 mmol/l
2	24,5 mg/dl 1,48 mmol/l	0,8 mg/dl 0,043 mmol/l
3	22,4 mg/dl 1,35 mmol/l	1,4 mg/dl 0,076 mmol/l
4	17,9 mg/dl 1,08 mmol/l	0,9 mg/dl 0,051 mmol/l
5	28,9 mg/dl 1,75 mmol/l	0,9 mg/dl 0,051 mmol/l
6	28,3 mg/dl 1,71 mmol/l	1,3 mg/dl 0,068 mmol/l
7	28,1 mg/dl 1,70 mmol/l	0,9 mg/dl 0,051 mmol/l

Tabelle 2

Ergebnisse der säulenchromatographischen Bestimmung von Phenylalanin und Tyrosin im Plasma der 7 neu entdeckten Phenylketonurie-Patienten

Creatinin	Pyruvat	α-Ketoglutarsäure	Phenylbrenztraubensäure	β-Hydroxyphenylbrenztraubensäure	O-Phenylessigsäure	p-Phenylessigsäure	Phenylmilchsäure	Mandelsäure
12,8	86,6	79,4	1418	80,7	405,7	104,7	340,0	115,8
9,68	121,7	127,6	5099	191,8	615,3	49,2	2866	174,6
7,10	148,3	266,7	3911	222,4	508,9	43,5	2097	134,0
842	228,4	147,2	2786	265,6	430,6	-	821,4	108,0
10,9	170,4	296,2	8741	218,5	849,0	197,5	5823	214,5
4,29	168,3	198,0	3611	177,2	225,7	58,7	1613	72,9

Tabelle 3
Ergebnisse der quantitativen Bestimmung von Metaboliten im Urin von 6 der 7 neuentdeckten PKU-Patienten

Geb.Jahr Geschl.	Klinische Diagnose, Symptome, Anamnese	Familienanamnese
1930 m.	Debilität, Erregungszustände früher: Rachitis, Staroperation	Eltern und 2 Geschwister unauffällig
1936 m.	Imbezillität, Unruhe, Agressivität, früher: Rachitis	Vater geistig reduziert, 2 Geschwister unauffällig
1926 w.	Idiotie, Athetose, Grimassieren, Sprachunvermögen	Eltern und 2 Geschwister unauffällig
1939 w.	Idiotie, motor. Unruhe, Sprachunvermögen früher: Rachitis	Mutter und 3 Geschwister unauffällig, Vater und 1 Bruder schwachsinnig
1951 w.	Idiotie, Unruhe und Erregung, Sprachunvermögen	Eltern und 1 Bruder unauffällig
1928 w.	Imbezillität, Idiotie Erregung, früher: congenitale Hüftgelenksluxation, Klumpfuß, Magenresktion, Struma-OP, Bronchopneumonie	unauffällig, Vater unbekannt
1935 m.	Idiotie, Erregung, Epilepsie, Sprachunvermögen, früher: Lungen-Tbc	Eltern und 3 Geschwister unauffällig

Tabelle 4

Klinische und anamnestische Angaben zu den 7 neu entdeckten PKU-Patienten

	Altersgruppen		
	1890–1925	1926–1957	1958–1975
untersuchte Patienten	414	584	346
neuentdeckte PKU	0	7	0
bereits bekannte PKU	0	3	0

Tabelle 5

Altersverteilung der PKU-Patienten

Diskussion

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, sind einige der neu entdeckten PKU-Patienten zu einer Zeit geboren, in der das Krankheitsbild PKU bereits bekannt war. Offensichtlich haben aber die vor der Einführung des Guthrie-Tests üblichen Untersuchungsverfahren nicht ausgereicht, die Diagnose in diesen Fällen zu stellen.

Von den zuvor beschriebenen Testen wurde zu der Zeit vor allem der Ferrichlorid-Test, der durch Fölling eingeführt worden war, vorgenommen. Hierbei werden zu 1 ml Urin 10 Tropfen zehnprozentige Ferrichlorid-Lösung gegeben. Bei Anwesenheit von Phenylbrenztraubensäure erfolgt nach einigen Sekunden bis zu einer Minute eine grüne Verfärbung, die dann jedoch wieder verschwindet. Da der Test nur positiv wird, wenn bereits eine massive Stoffwechselentgleisung gegeben ist, muß in den ersten Lebenstagen mit einer größeren Zahl falsch negativer Befunde gerechnet werden. Ob dies die entscheidende Ursache für den fehlenden Nachweis der PKU in den hier entdeckten Fällen war oder ob eine Untersuchung damals überhaupt nicht stattgefunden hat, konnte nicht mehr geklärt werden.

In manchen Entbindungsstationen wurde auch der Ferrichlorid-Windel-Test vorgenommen. Hierbei erzeugt ein Tropfen Ferrichlorid-Lösung auf einer uringetränkten Windel im positiven Fall eine Grünverfärbung. Aber auch hier können aus den gleichen Gründen falsch negative Ergebnisse vorkommen. Liegt aber erst ein negatives Testergebnis vor, so besteht die Gefahr, daß die PKU auch bei Auftreten von Symptomen als endgültig ausgeschlossen angesehen wird. Sie wird dann in die differentialdiagnostischen Überlegungen nicht mehr mit einbezogen.

Etwas zuverlässiger war ein Stäbchen-Test (Phenistix-Test, Merck, Darmstadt). Es handelte sich dabei um ein Teststäbchen, das mit einer Mischung aus Ammonium-Eisen-III-Sulfat, Zyklohexylsulfaminsäure und Magnesiumsulfat impregniert war. Die Stäbchen werden in Mull oder Watte in die Windel des Kindes gelegt. Die Verfärbung hielt längere Zeit an, so daß sie beim nächsten Windelwechsel erkannt werden konnten.

Wie erwähnt, hatten alle damaligen Harnuntersuchungen den Nachteil, erst bei erheblicher Phenylbrenztraubensäureausscheidung positiv zu werden. Dies tritt aber oft erst nach der fünften bis

siebten Lebenswoche auf. PKU-kranke Kinder sind dann in der Regel nicht mehr in der Entbindungsklinik. Eine vollständige Erfassung der Neugeborenen war damals deshalb nicht gewährleistet.

Ein weiterer wichtiger Grund für die geringe Chance, PKU-kranke Kinder ohne systematisches Neugeborenen-Screening rechtzeitig zu entdecken und einer Behandlung zuzuführen, ist in der wenig ausgeprägten Symptomatik der Kinder in den ersten Lebenswochen zu sehen. Bei der Geburt und in den ersten Lebenstagen fehlen bei allen Neugeborenen typische PKU-Zeichen, weil der Stoffwechseldefekt intrauterin von der Mutter kompensiert wird. Auch in den ersten Lebensmonaten bleibt etwa die Hälfte dieser Kinder klinisch symptomlos. Nur ein Teil der Kinder zeigt in den ersten drei bis vier Lebensmonaten auffällig häufiges Erbrechen, Hyperexcitabilität sowie Neigung zu Hautekzemen. Einige weisen einen unangenehmen Geruch auf. Alle diese Symptome sind wenig geeignet, den Verdacht auf eine PKU zu lenken.

Mit Beginn des zweiten Lebenshalbjahres wird eine mangelnde motorische Weiterentwicklung deutlich. In der Säuglingszeit ist der Muskeltonus eher herabgesetzt, im Erwachsenenalter eher erhöht. Weitere neurologische Symptome sind lebhafte Eigen-

reflexe, persistierende Kloni und Tremor, motorische Sterotypien und athetoide Bewegung der Arme und Finger. Bei 50 % der Patienten wurden Krampfanfälle beobachtet, die im sechsten bis achten Lebensmonatbeginnen und im Erwachsenenalter nicht selten spontan verschwinden. Die aufgeführten Symptome kommen auch bei anderen, zentralnervösen Störungen vor, so daß der Verdacht auf eine PKU nicht ohne weiteres aufkommen muß. Die mangelhafte Melaninbildung, die eine hellere Pigmentierung der Haut hervorruft, blaue Augen und blonde Haare, sind dagegen typische, allerdings nicht obligate PKU-Zeichen (28).

In den späteren Lebensjahren tritt durch die Gehirnschädigung hervorgerufener Schwachsinn in den Vordergrund. Die cerebrale Schädigung reicht von Debilität über Imbezillität bis zu der am häufigsten vorkommenden Idiotie. Sie ist in 10 % der Fälle mit einem Erethismus verbunden. Die Patienten haben zu zwei Dritteln einen Intelligenzquotienten (IQ) unter 20. Ein knappes weiteres Drittel der Patienten weist einen IQ unter 50 auf und nur in etwa einem Prozent kann man mit einem IQ über 70 rechnen. Der Erethismus war bei den hier neu diagnostizierten Fällen der direkte Anlaß für die Heimeinweisung.

Nach Einführung der allgemeinen Neugeborenen-Vorsorge-Untersuchung auf Phenylketonurie sind in den hier beteiligten Anstalten keine unbekannten PKU-Patienten mehr aufgenommen worden. Dies kann als ein Hinweis auf eine erhebliche Effektivität der Vorsorgeuntersuchung gewertet werden. Eine sehr niedrige Quote nicht diagnostizierter Fälle hätte sich allerdings erst bei einer noch wesentlich größeren Zahl untersuchter Probanden zeigen können. PKU-Kranke fehlten aber nicht nur in der Gruppe der jüngeren Patienten, sondern auch in den Jahrgängen 1890 bis 1925, d.h. unter den 55- bis 90jährigen. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen anderer Autoren, die zu ähnlichen Resultaten kamen (5). Die Ursache ist darin zu sehen, daß mehr als 50 % der heimuntergebrachten PKU-Patienten in früheren Jahren im Alter unter 27 Jahren verstarben. Die Schwierigkeit der Ernährung bzw. Fütterung dieser Patienten hat dabei sicher eine Rolle gespielt. Zudem wurde unter dem Patientengut eine hohe Erkrankungsquote an bösartigen Geschwülsten und Infekten festgestellt, insbesondere an Pneumonie, Septikämie und Peritonitis.

Mit dem Nachweis von noch sieben bisher unbekannten Fällen von PKU stellt sich die Frage, welche Konsequenzen sich daraus für diese Patienten selbst sowie für ihre Familien ergeben. Um eine normale

körperliche und geistige Entwicklung sicherzustellen, muß eine gezielte Diät schon in den ersten Lebensmonaten durchgeführt werden. Andernfalls kommt es, wie beschrieben, mit nur sehr seltenen Ausnahmen zu einem irreparablen Hirnschaden. Eine nicht mehr beeinflußbare Schädigung muß man auch bei den hier entdeckten Patienten annehmen. Allerdings haben Untersuchungen an älteren Kindern gezeigt, daß eine gewisse Besserung des Verhaltens auch noch bei spät eingeführter Diät gelegentlich erzielt werden kann (18). In einer Untersuchung von Grüttner und Mitarbeitern (9) tendierte die Änderung des Verhaltens solcher Kinder jeweils in Richting Normalisierng. Überaktive Kinder wurden ruhiger, apathische Kinder lebhafter. Auch McKean (19) stellt bei fünf unbehandelten PKU-Patienten im Alter von sieben bis vierzehn Jahren eine positive Veränderung des Verhaltens unter einer Diätbehandlung fest. Ebenso hebt auch Langenbeck (15) bei der Diskussion von Hirnmißfunktionen der PKU die Möglichkeit hervor, zwei Phänomene zu unterscheiden, nämlich die irreversible Änderung der Hirnstruktur (Defekt der Myelinisation) und die reversiblen Abnormitäten im Verhalten. Es wäre vielleicht den Versuch wert, festzustellen, ob auch bei den in der vorgelegten eigenen Untersuchung festgestellten erwachsenen unbehandelten PKU-Patienten eine positive Veränderung des Verhaltens

durch die Diät zu bewirken wäre. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die strenge Einhaltung einer phenylalaninarmen Diät für die Anstalten eine erhebliche Belastung darstellen würde, die angesichts der insgesamt geringen Chance einer angemessenen Besserung sicher nur schwer durchgehalten werden kann.

Wichtiger als die Behandlung der Patienten selbst ist u.U. die Aufklärung des Krankheitsbildes für die entsprechende Familie. Dies ist nicht nur aus psychologischen Gründen erwünscht. Da es sich bei der PKU um eine autosomal rezessiv vererbbare Krankheit handelt, die unabhängig vom Geschlecht vererbt wird, tritt die Erkrankung in Erscheinung, wenn der Träger homozygot ist. Dementsprechend müssen beide Eltern mindestens heterozygot sein, um ein klinisch krankes Kind zur Welt zu bringen. Das Erkrankungsrisiko für Kinder heterozygoter Eltern beträgt 25 %. So besteht die Möglichkeit, daß auch andere Kinder der gleichen Familie an PKU leiden. Die Symptomatik braucht dabei nicht immer voll ausgeprägt zu sein.

Die bei den vorliegenden Untersuchungen entdeckten PKU-Kranken waren zwischen 29 und 54 Jahre alt. Es ist möglich, daß diese Patienten noch Geschwister

haben, die noch Kinder bekommen. Unter den Geschwistern können sich auch PKU-kranke Frauen befinden. Bei phenylketonurischen Schwangeren kann die durch den pathologischen Stoffwechsel verursachte Entwicklungsstörung zum Abort führen. Lebend geborene Kinder weisen je etwa zu 50 % Mikroenzephalie oder eine intrauterine Wachstumsretardierung auf. Neurologische Auffälligkeiten, wie Zentralparese, Krampfleiden und deutliche Hyperreflexie werden bei etwa 35 % der Kinder gefunden. Nystagmus, Amblyopie und Astigmatismus kommen vor. Die Intelligenzquotienten der Kinder sind erniedrigt, sie sind im Durchschnitt niedriger als die der Mütter. Auch Herzfehler treten gehäuft auf (13, 24, 26). Weiterhin ist in einer Familie, in der ein homozygot krankes Kind geboren wurde, eine höhere Anzahl heterozygoter zu erwarten als in der Normalbevölkerung, in der heterozygote Merkmalsträger mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 50 nachgewiesen werden können. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein heterozygotes Geschwister eines PKU-Patienten einen anderen Heterozygoten heiratet, ist 1 : 50. Das zufällige Zusammenkommen von Heterozygoten kommt in der Normalbevölkerung sonst nur einmal unter 2500 Fällen vor. Mit dem gehäuften Auftreten von PKU in der direkten Verwandtschaft eines PKU-Patienten ist deshalb zu rechnen.

Der heterozygote PKU-Merkmalsträger erscheint klinisch gesund. Dennoch wird der heterozygote Zustand für eine leichte, aber signifikante Intelligenzverschlechterung bevorzugt im verbalen Teil verantwortlich gemacht. Heterozygote weisen weniger als 50 % der normalen Paraaminohydroxylaseaktivität auf. Einzelne Untersuchungen der Phenylalaninhydroxylase in der Leber haben gezeigt, daß die Aktivität dieses Enzyms gegenüber Gesunden bis zu 70 % vermindert ist (28). Die Enzymausstattung genügt in der Regel, um einen normalen Umsatz von Phenylalanin unter den üblichen Ernährungsbedingungen zu gewährleisten, d.h. der Phenylalanin-Blutspiegel dieser Personen liegt meist im Normbereich. Bei der Untersuchung mit dem Guthrie-Test wird der Enzym-Mangel deshalb meist nicht entdeckt. Es wurde jedoch schon der Verdacht geäußert, auch heterozygote PKU-Merkmalsträgerinnen könnten geschädigte Kinder zur Welt bringen. Ob die für die Fälle von echter PKU beschriebenen Entwicklungsstörungen der Feten unter den ungünstigen Umständen auch bei Kindern heterozygoter Merkmalsträgerinnen auftreten, ist noch nicht völlig geklärt. Die Voraussetzung hierfür wäre eine, zumindest zeitweise auftretende starke Erhöhung der Phenylalaninkonzentration im Blut der Mutter.

Um fetale Entwicklungsstörungen bei homozygoten PKU-Patienten und vielleicht auch in Einzelfällen bei heterozygoten Frauen mit Hyperphenylalaninämie zu verhüten, könnte als einfache und leicht durchzuführende Maßnahme jede Schwangere bei den Vorsorgeuntersuchungen grundsätzlich auf erhöhte Phenylalaninwerte mit Hilfe des Guthrie-Testes kontrolliert werden. Frauen, in deren Familien geistige Behinderung, Mikrocephalus, Aborte oder Unfruchtbarkeit gehäuft vorkamen, sollten in jedem Fall mit Hilfe des Guthrie-Tests untersucht werden. Das gleiche gilt, wenn in der eigenen Anamnese Aborte, geistige Behinderung oder eine transitorische Hyperphenylalaninämie bekannt ist. Auch wenn eine Frau bereits ein behindertes Kind zur Welt gebracht hat, sollte eine Untersuchung auf Hyperphenylalaninämie durchgeführt werden. Ganz besonders wichtig wäre es, behandelte PKU-Patienten während der Schwangerschaft zu kontrollieren, da es sich gezeigt hat, daß diese die vorgeschriebene Diät während der Schwangerschaft nicht immer konsequent einhalten. Eine systematische Untersuchung aller Schwangeren mit Hilfe des Guthrie-Tests wird im Bezirk Rostock seit 1973 durchgeführt (26). Nach Untersuchungen von Lenke und Levy (17), die kürzlich Daten von 524 Schwangerschaften bei 155 PKU-kranken Frauen auswerteten, wird man möglicherweise den Beginn einer phenylalaninarmen

Diät bereits vor eine geplante Schwangerschaft legen müssen. Offenbar haben schwere fetale Schäden ihre Ursache bereits in Diätfehlern der allerersten Schwangerschaftswochen. Ob eine konsequente Diät in praxi tatsächlich ggf. langfristig bis zum Eintreten einer Schwangerschaft eingehalten werden kann, ist allerdings zweifelhaft. Bei den 524 ausgewerteten Schwangerschaften wurde eine Diät jedenfalls nur in 34 Fällen kurz nach Feststellung der Konzeption begonnen. Im Hinblick auf die stark erhöhte Inzidenz von geistiger Retardierung, Mikrocephalie und angeborenen Herzfehlern bei Kindern phenylketonurischer Frauen, sollte man besser von Schwangerschaften abraten und evtl. einen Schwangerschaftsabbruch befürworten.

Wenn auch ein Nutzen für die betroffenen Patienten selbst nur gering ist, werden aus den genannten Gründen Untersuchungen zur Feststellung noch unbekannter PKU-Fälle auch in anderen Heil- und Pflegeanstalten für sinnvoll angesehen. Eine entsprechende Empfehlung kann umso leichter ausgesprochen werden, als der erforderliche diagnostische Aufwand sehr gering ist.

Zusammenfassung

Bei einer Screening-Untersuchung mit Hilfe des Guthrie-Testes an 1344 heimuntergebrachten geistig behinderten Patienten im Alter von 2 - 81 Jahren wurde eine bisher noch nicht diagnostizierte klassische Phenylketonurie bei 6 Patienten und eine atypische Phenylketonurie bei einem weiteren Patienten nachgewiesen. Dies entspricht 0,52 % der untersuchten Personen. Die Diagnosen wurden durch säulenchromatographische Analysen des Serums bzw. gaschromatographische Untersuchung des Urins bestätigt. Die höchste, bei einem Patienten nachgewiesene Phenylalaninkonzentration im Plasma betrug 28,9 mg/dl, ein im Vergleich zur Phenylketonurie der Neugeborenen niederer Wert.

Phenylketonurie wurde nur in einer mittleren Altersgruppe (Geburtsjahre 1926 - 1951) entdeckt. Das Fehlen älterer Patienten wird auf die erhöhte Letalität der Phenylketonurie zurückgeführt. Dagegen wird der negative Ausfall der Untersuchung bei den jüngeren Jahrgängen als ein Zeichen für den Erfolg der systematischen Neugeborenen-Vorsorgeuntersuchung auf angeborene Stoffwechselstörung angesehen.

Die relativ große Zahl noch nicht diagnostizierter Fälle von Phenylketonurie sollte Anlaß geben, eine einmalige Untersuchung auch in anderen entsprechenden Heimen vorzunehmen. Der dafür benötigte diagnostische Aufwand ist gering. Zwar resultiert aus den Untersuchungen kein direkter Nutzen für die Patienten selbst; jedoch könnten die Familien über die Ursache der geistigen Unterfunktion der Patienten informiert werden. Vor allem aber könnte eine genetische Beratung der Angehörigen durchgeführt werden, die eine objektive Einschätzung des Risikos für andere Familienangehörige erlauben würde. Außerdem erscheint es wünschenswert, auch bei therapeutisch nicht mehr wesentlich zu bessernden Patienten eine korrekte Diagnose zu stellen.

Literatur-Verzeichnis

1 Bernheim, M.L.L. u. F. Bernheim:

The production of a hydroxyphenyl compound from l-phenylalanine incubated with liver slices
J. biol. Chem. 152 (1944), 481-89

2 Bickel,H., J. Gerrard u. E.M. Hickmann:

The influence of phenylalanine intake on the chmistry and behavior of a phenylketonuric child
Acta paediatr. (Uppsala) 43 (1954), 64-68

3 Blaskovics, M.E. u. K.N.F. Shaw:

Hyperphenylalaninemia:
Methods for differential diagnosis
in Bickel, H., F.P. Hudson u. L.J. Woolf (edit.): Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism.
G.Thieme, Stuttgart 1971, 98-102

4 Bremer, H.J.:

Transitory Hyperphenylalaninemia
in Bickel, H., F.P. Hudson u. L.J. Woolf (edit.): Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism.
G. Thieme, Stuttgart 1971, 93-97

5 Fisch, R.O., M.K. Bilek u. H.H. Bruhl:

Causes of death of institutionalized phenylketonuric (PKU) patients. A national survey. Minn. Med. 1976, 306-309

6 Fölling, A.

The original detection of phenylketonuria in Bickel, H., F.P. Hudson u. L.J. Woolf (edit.): Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism
T. Thieme, Stuttgart 1971, 1-5

7 Fölling, A.: Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 227 (1934), 169-74

8 Fölling, A.,K. Class:

Über das Vorkommen von l-Phenylalanin im Harn und Blut bei Imbecillitas phenylpyrouvica
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 254 (1938), 115-19

9 Grüttner, R., H.Maisch u. H.K. Bartelheimer:

Evaluation of late initiation of therapy in: Bickel, H., F.P. Hudson u. L.J. Woolf (edit.): Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid matabolism
G. Thieme, Stuttgart 1971, 277-9

10 Guthrie, R., a. A. Susi:

A simple phenylalanine method for the detection of phenylketonuria in large populations of newborn infants
Pediatrics 32 (1963), 338-343

17 Lenke, R.R., u. Levy, H.L.:

Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies.
N. Engl. J. Med. 303 (1980), 1202-8

18 Marholin, D., R.E. Pohl, R.M. Stewart, P.E. Tonchette, N.M. Townsend a. E.H. Kolodny:

Effects of diet and behavior therapy on social and motor behavior of retarded phenylketonuric adults.
An experimental analysis.
Pediatr. Res. 12 (1978), 179-87

19 Mc Kean, C.M.:

Effects of totally synthetic low phenylalanine diet on adolescent phenylketonuric patients.
Arch. Dis. Childh. 46 (1971), 608-15

20 Menkes, J.H. u. M.E. Avery:

The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant.
Bull J Hopkins Hosp. 113 (1963), 301-8

21 Menne, F.:

Erfahrungen mit den Phenylketonurie-Screening
Ärztl. Praxis 27 (1975), 2301

22 Menne, F.: Ergebnisse eines neunjährigen Penylketonurie-Screenings
Münch. med. Wschr. 117 (1975), 63-68

23 Milstien, S., N.A. Holtzmann, M.E. O'Flynn, G.H. Thomas, I.J. Butler, a. S. Kaufmann:
Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase definiency.
J. Pediatr. 89 (1976), 763-66

24 Müller, W.D., M. Haidvogel, S. Scheibenreiter:
Phenylalanin-Fetopathie bei Zwillingen einer nicht diagnostizierten phenylketonurischen Mutter
Klin. Pädiatr. 191 (1979), 609-12

25 Palo, J.:
Prevalence of phenylketonuria and some other metabolic disorders among mentally retarded patients in Finland
Acta neurol. Scand. 43 (1967), 573-79

26 Peters, U.-H., H. Lubs, G. Machill, A.Knapp, P. Pietsch u. P. Wiechert:
Pränatale Hirnschädigungen bei mütterlicher unbehandelter Phenylketonurie
Zbl. Gynäk. 97 (1975), 905-917

27 Sander, J.:
Störung des Phenylketonurie-Testes durch antibakterielle Wirkstoffe.
Öff. Gesundh.-Wesen 43 (1981), 246

28 Schmidt, H. u. H. Bickel
Phenylketonurie
Internist 17 (1976), 354-61

29 Shaw, K.N.F. u. J. Gortatowski:
Analytical methods in Phenylketonuria
in: Bickel, H., F.P. Hudson u.L.J. Woolf (edit.): Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism.
G. Thieme, Stuttgart 1971, 47-56

30 Sridhara Rama Rao, B.S., M.N. Sunbash, a. H.S. Narayan:

Metabolic anomalies detected during a systematic biochemical screening of mentally retarded cases.
India. J. Res. 65 (1977), 241-7

31 Thalhammer, O.:

Frequency of inborn errors of metabolism, especially PKU in some representative newborn screening centers around the world.
A collaborative study
Humangenetic 30 (1975), 273-86

32 Udenfriend, S. u. J.R. Cooper:

Assay of l-phenylalanine as phenylethylamine after enzymatic decarboxylation; Application to isotope study
J. biol. Chem. 203 (1953), 961-4

33 Veale, A.M.O.:

Screening for Phenylketonuria
in: Bickel, H., R. Guthrie u. G. Hammersen (Hrsg.): Neonatal screening for inborn errors of metabolism
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1980, 7-18

Lebenslauf

Am 18.04.1943 wurde ich, Ursula Maria Thekla Herzgsell, als Tochter des Dr. med. Friedrich Wilhelm Sander und der Dr. med. Anna Sander, geb. Schretzenmayr, in Tiegenhof, Kreis Großes Werder, geboren.
Meine erste Ehe, geschlossen am 02.02.1968, wurde am 04.01. 1977 rechtskräftig geschieden. Ich bin seit 04.08.79 in zweiter Ehe verheiratet und habe zwei Kinder, 1968 (aus 1. Ehe), und 1981 (aus 2. Ehe) geboren.
Von 1949 - 1953 besuchte ich die Volksschule in Veerßen, Krs. Uelzen. Es folgte der Übertritt ins Neusprachliche Gymnasium für Mädchen in Uelzen. 1963 machte ich im Neusprachlichen Gymnasium für Mädchen in Northeim mein Abitur.
Im Sommersemester 1963 begann ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn das Medizinstudium, bestand dort das Physikum im Wintersemester 1965/66. Im Wintersemester 1966/67 wechselte ich zur Georg-August-Universität Göttingen und ging im Sommersemester 1967 an die Philipps-Universität Marburg.
Am 4.8.1970 schloß ich in Marburg an der Philipps-Universität mit dem medizinischen Staatsexamen ab.
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Universität Marburg vom 01.09.1970 - 30.04.1971 in der chirurgischen Ambulanz und vom 30.04.1971 - 31.08.1971 in der Klinik für Innere.
Vom 20.09.1971 - 31.10.1972 war ich als Assistenzärztin im Psychiatrischen Krankenhaus des Landeswohlfahrtsverbandes Hessen in Cappel bei Marburg tätig. Vom 01.11.1972 - 31.12. 1976 war ich als Ärztin im Gesundheitsamt Marburg überwiegend als Schulärztin angestellt. Seit dem 01.01.1977 bin ich im Gesundheitsamt Neu-Ulm als Ärztin tätig.
Zwischenzeitlich besuchte ich vom 26.09.1977 - 03.03.1978 den Lehrgang vor Vorbereitung auf die Prüfung für den höheren öffentlichen Gesundheitsdienst in München. Die anschließende Prüfung endete am 15.03.1978 mit Erfolg.